

**Der Einfluß des Serotonins bei
intraperitonealer Applikation auf
das Farbstoff- und
Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading**

Franz-Josef Brunnberg

=

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Der Einfluß des Serotonins bei
intraperitonealer Applikation auf
das Farbstoff- und
Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz-Josef Brunnberg
aus Lippstadt / Westfalen

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 2. FEB. 1962



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. PROBLEMATIK	5
II. PHARMAKOLOGIE des SEROTONINS	6
III. VERSUCHSANORDNUNG	7
IV. STATISTISCHE AUSWERTUNG	16
1. Statistisches Modell und Methodik	16
2. Darstellung der Ergebnisse	17
3. Diskussion der Ergebnisse der statistischen Auswertung	25
V. DISKUSSION	27
VI. ZUSAMMENFASSUNG	32
VII. LITERATURVERZEICHNIS	34

PROBLEMATIK

MATHIES und Mitarbeiter (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) haben in umfangreichen Arbeiten den Wirkungsablauf in vivo hyaluronidasehemmender Substanzen näher aufzuklären versucht. Dabei ergab sich, dass eine hyaluronidasehemmende Wirkung z. B. durch Salicylate, Phenylbutazon, Chloräthylbenzmethoxazon und Glucocorticoide zustande kommt. Die Versuche zeigten im einzelnen, dass die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität bei adrenaletomierten Tieren ausbleibt. Die Mitwirkung der Nebennierenrinde konnte durch Versuche mit Hypophysektomie ausgeschlossen werden, da nach Hypophysektomie die Aktivierung der Nebennierenrinde ausbleibt, die hyaluronidasehemmende Wirkung jedoch erhalten ist (3, 5, 10, 11, 12). Der Vorgang läuft also unter Einschaltung des Nebennierenmarks ab (7, 13, 14, 15). Von MATHIES (16) konnte gezeigt werden, dass Adrenalin und Noradrenalin einen hyaluronidasehemmenden Effekt haben. Dabei besteht kein Wirkungsunterschied zwischen den beiden Katecholaminen.

Die Steigerung des Farbstoff-Spreadings durch Hyaluronidase -unter Spreading versteht man die Diffusion von Lösungen und dergleichen im Gewebe - ist ein Mass für die Hyaluronidaseaktivität und ein Vorgang, der sich in vivo meist mehrphasig abspielt (17). Dagegen spielt er sich am frisch getöteten Tier nur in der ersten Phase ab. Es besteht also ein Unterschied bezüglich der Wirkung in vivo und am getöteten Versuchstier (17, 18). Dies und die Tatsache, dass die hyaluronidasehemmende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin nach i.v.-Gabe zum Beispiel erst nach einer gewissen Latenzzeit einsetzt, bestätigen die Annahme einer indirekten Wirkung der hyaluronidasehemmenden Stoffe am lebenden Tier. Sie lösen vermutlich eine Reaktionskette aus. Diese Reaktionskette liess sich durch Ganglienblocker unterbrechen, wobei die Wirkung des Adrenalins bzw. Noradrenalins als hyaluronidasehemmende Substanz nicht verloren ging.

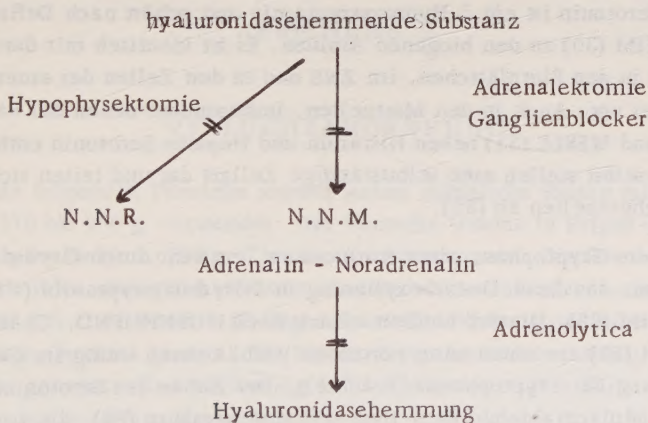


ABBILDUNG 1

Auch durch Anwendung von Adrenolytica lässt sich die Reaktionskette durch Ausschaltung oben genannter Stoffe unterbrechen (15).

Auf Grund weiterer Versuche sprachen MATHIES und SCHLIERF (19) die Vermutung aus, dass noch weitere Substanzen in den Wirkungsablauf hyaluronidase-hemmender Substanzen eingreifen. So wurde auch von MEDER (20), ZIWARI (21) und WERRES (22) ein hyaluronidasehemmender Effekt des Heparins an der Ratte und am Menschen *in vivo* nachgewiesen. Dabei liess sich die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins durch das hepariniinaktivierende Protaminsulfat aufheben.

Da sich Heparin in grossen Mengen in den Mastzellen findet (23), lag es nahe, einen weiteren in den Mastzellen in grosser Menge vorkommenden Stoff, nämlich das Histamin, in Richtung auf die hyaluronidasehemmende Wirkung zu untersuchen. KONTIS (24) und MEDER (20) stellten einen hyaluronidasehemmenden Effekt des Histamins *in vivo* fest. Eine Untersuchung des Histamins *in vitro* ergab, dass es auch hier die Hyaluronidaseaktivität hemmt (25). Dagegen aktiviert nach MAAS (26, 27) Histamin die Hyaluronidase *in vivo*, nach FABINYI besitzt Histamin *in vitro* keine Wirkung auf die Hyaluronidase. Die Wirkung des Histamins *in vivo* konnte in den Versuchen von KONTIS und MEDER durch das Antihistaminicum Avil geblockt werden, es konnte sogar noch eine Aktivierung der Hyaluronidase festgestellt werden (24, 20). Nach MAYER und KULL (28) sind Antihistaminica in der Lage, den Spreading-Effekt der Hyaluronidase zu hemmen. Da auch Serotonin (5-Hydroxytryptamin) vermehrt in den Mastzellen vorkommt (29), stand als nächstes die Prüfung dieser Substanz hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Hyaluronidase an. Das war die Aufgabe dieser Arbeit.

PHARMAKOLOGIE des SEROTONINS

Das Serotonin ist ein 5-Hydroxytryptamin und gehört nach Definition von GUGGENHEIM (30) zu den biogenen Aminen. Es ist identisch mit dem Enteramin und kommt in den Blutplättchen, im ZNS und in den Zellen des enterochromaffinen Gewebes vor. Auch in den Mastzellen, insbesondere denen der Ratte, ist nach SCHAUER und WERLE (31) neben Histamin und Heparin Serotonin enthalten. Die Mastzellen selbst stellen eine selbstständige Zellart dar und leiten sich direkt von den Mesenchymzellen ab (32).

Aus dem Tryptophan, einer Aminosäure, entsteht durch Oxydation 5-Hydroxytryptophan, das durch Decarboxylierung in 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin) überführt wird (33). Hierbei handelt es sich nach UDENFRIEND, CLARK, TITUS, WEISSBACH (33) um einen unter normalen Verhältnissen wenig ins Gewicht fallenden Seitenweg des Tryptophanstoffwechsels. Der Abbau des Serotonins geht über 5-Hydroxyindolacetaldehyd zu 5-Hydroxyindolessigsäure (34), die im Harn erscheint.

Serotonin wird als Überträgersubstanz an den Nervenendigungen betrachtet, ferner ist es für die Hämostase, die Steuerung der Nierenaktivität, für die Darm-peristaltik und Magensekretion von Bedeutung (34, 35).

Es konnte gezeigt werden, dass das Serotonin, ähnlich wie das Histamin, Einfluss auf die Kapillarpermeabilität hat, die Gefässdurchlässigkeit wird erhöht (36). Bei Ratten tritt nach subcutaner Injektion von Serotonin eine Oedembildung ein, wobei die Aktivität des Serotonins auf die Gefässpermeabilität diejenige von vergleichend untersuchtem Histamin bedeutend übertraf (36, 37). HAAS (38) vermutet einen Einfluss des Serotonins auf die Genese der Entzündung, wobei hier besonders die permeabilitätssteigernde Wirkung im Hinblick auf die Exsudation von Bedeutung wäre.

Die vereinfachte Abbildung nach SCHNEIDER (39) gibt die Beeinflussbarkeit von Serotonin durch andere Substanzen wieder, ferner die fördernde Wirkung des Serotonins auf Adrenalin und Histamin.

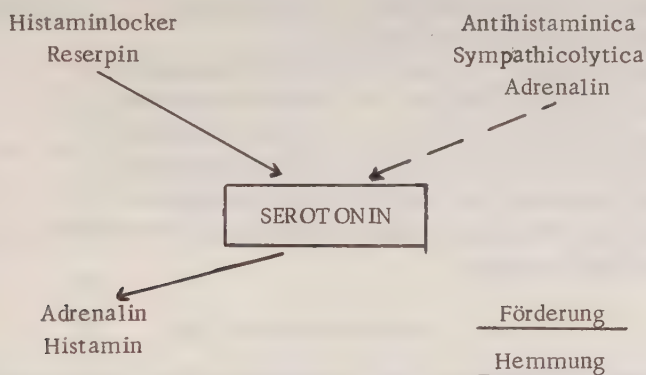


ABBILDUNG 2

VERSUCHSANORDNUNG

Für die folgenden Versuche wurden weisse männliche Ratten mit einem Gewicht von 170 bis 200 g verwendet. Die Versuche wurden in Evipan-Narkose (30 mg Evipan-Natrium/100 g Tier s.c.) vorgenommen. Die Bauchhaut der Tiere wurde mit Pilca säuberlich enthaart. Sodann wurde zunächst je eine intracutane Quaddel von 0,1 ccm einer 0,06 %igen Evans-Blau-Lösung und eine Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Die Farbstoff-Hyaluronidase-Lösung enthielt in 2 ccm oben genannter Endverdünnung 150 I.E. Hyaluronidase (Kinetin). Die zur Quaddelsetzung benötigte Menge von 0,1 ccm enthielt also 7,5 I.E. Zur Auswertung gelangte die Ausbreitung der Farbstoffflecken 10' nach der Injektion. Die

Umrandung des Farbstoffleckes wurde auf einen Zelluloidstreifen übertragen und planimetrisch gemessen. Sodann wurden weitere Quaddelpaare mit oben genannten Lösungen zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion der Substanz gesetzt, die auf ihre Hyaluronidaseeinwirkung zu prüfen war. 10' später erfolgte ihre Ablesung.

Versuchsreihe 1

Der Versuch beginnt mit der intracutanen Setzung einer Farbstoff-Quaddel und einer Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel nach dem lateinischen Quadrat. Bei Anwendung des lateinischen Quadrats innerhalb einer Versuchsreihe (6 Tiere) wechselt die Lokalisation einer bestimmten Quaddel von Tier zu Tier. Dadurch werden in der Auswertung etwaige unerwünschte Lokalisationseinflüsse erfasst. Nach 10' wurde die flächenhafte Ausbreitung der Quaddel gemessen. Sodann wurde 2 mg Serotonin/100 g Tier intraperitoneal injiziert und nach 5', 10', 20', 30', 50', 80', 120', 150', 180' und 210' erneut je eine Farbstoff- und eine Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel gesetzt und 10' später abgelesen. Die Einzelergebnisse gehen aus den folgenden Tabellen hervor:

Tab.1a die Werte nach 5' und 20' (Teilversuchsreihe 1),

Tab.2a die Werte nach 10' und 30' (Teilversuchsreihe 2),

Tab.3a die Werte nach 50' und 80' (Teilversuchsreihe 3),

Tab.4a die Werte nach 120' und 150' (Teilversuchsreihe 4),

Tab.5a die Werte nach 180' und 210' (Teilversuchsreihe 5).

Die Tabellen 1b - 5b geben die zu den jeweiligen Versuchsreihen zugehörigen lateinischen Quadrate wieder.

Versuchsreihe 2

Es wurde die Einwirkung von Na-Salicylat auf die reine Farbstoff-Quaddel bzw. auf die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel untersucht. Nach Setzung einer reinen Farbstoff-Quaddel und einer Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel und deren Ablesung 10' später erfolgte die Injektion von 50 mg Na-Salicylat/100g Tier. 30' bzw. 50' später wurde wiederum ein Quaddelpaar gesetzt und 10' später abgelesen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6a wiedergegeben. Tabelle 6b bedeutet das zugehörige lateinische Quadrat.

Versuchsreihe 3

Es wurde die Einwirkung von Na-Salicylat auf die Farbstoff-Quaddel bzw. die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel nach vorheriger Serotonin-Injektion untersucht.

Zunächst erfolgt w.o. Setzung der Kontrollquaddeln. Einer intraperitonealen Injektion von Serotonin (2 mg Serotonin/100 g Tier i.p.) schliesst sich 5' später eine subcutane Injektion von Na-Salicylat an (50 mg Na-Salicylat/100 g Tier s.c.). Darauf folgt 30' bzw. 50' später Setzung einer Farbstoff- und Farbstoff - Hyaluro-

nidase-Quaddel, die nach 10' wieder abgelesen werden. Einzelwerte sind aus der Tabelle 7a ersichtlich, Tabelle 7b bedeutet das zugehörige lateinische Quadrat.

	Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel	Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel	Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel
	5 min nach			20 min nach		
	2 mg Serotonin/100 g Tier i.p.					
1	120	180	140	180	165	170
2	110	170	135	160	165	175
3	110	170	135	160	150	175
4	120	180	145	185	150	180
5	120	170	140	185	150	185
6	125	175	145	180	155	185

TABELLE 1a

	1	2	3	4	5	6
1	F ₁	F ₂	F _v	FH ₁	FH ₂	FH _v
2	F _v	F ₁	FH ₂	FH _v	FH ₁	F ₂
3	FH ₂	F _v	FH ₁	F ₂	FH _v	F ₁
4	FH ₁	FH ₂	FH _v	F ₁	F ₂	F _v
5	FH _v	FH ₁	F ₂	F _v	F ₁	FH ₂
6	F ₂	FH _v	F ₁	FH ₂	F _v	FH ₁

TABELLE 1b

Farbst.- Quaddel	Farbst.+ Hyase- Quaddel	Farbst.- Quaddel	Farbst.+ Hyase- Quaddel	Farbst.- Quaddel	Farbst.+ Hyase- Quaddel
---------------------	-------------------------------	---------------------	-------------------------------	---------------------	-------------------------------

10 min nach

30 min nach

2 mg Serotonin/100 g Tier i.p.

1	125	170	140	180	140	180
2	120	170	140	180	145	180
3	120	175	140	180	145	170
4	115	160	135	160	135	170
5	120	165	140	175	140	170
6	120	170	140	175	140	180

TABELLE 2a

	1	2	3	4	5	6
1	F ₂	FH ₁	F ₁	FH ₂	FH _v	F _v
2	F ₁	F _v	FH ₂	FH _v	FH ₁	F ₂
3	FH ₂	F ₂	FH _v	FH ₁	F _v	F ₁
4	FH _v	F ₁	FH ₁	F _v	F ₂	FH ₂
5	FH ₁	FH ₂	F _v	F ₂	F ₁	FH _v
6	F _v	FH _v	F ₂	F ₁	FH ₂	FH ₁

TABELLE 2b

Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel	Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel	Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel
----------------------	--------------------------------	----------------------	--------------------------------	----------------------	--------------------------------

50 min nach

80 min nach

2 mg Serotonin/100 g Tier i.p.

1	120	170	130	180	140	200
2	130	160	140	185	145	200
3	120	160	130	175	140	190
4	130	180	135	190	150	190
5	125	175	145	185	150	190
6	130	180	145	190	150	185

TABELLE 3a

	1	2	3	4	5	6
1	FH _v	F _v	FH ₂	F ₁	F ₂	FH ₁
2	F _v	FH ₂	F ₁	FH ₁	FH _v	F ₂
3	FH ₂	F ₁	FH ₁	F ₂	F _v	FH _v
4	F ₁	FH ₁	F ₂	FH _v	FH ₂	F _v
5	FH ₁	F ₂	FH _v	F _v	F ₁	FH ₂
6	F ₂	FH _v	F _v	FH ₂	FH ₁	F ₁

TABELLE 3b

Farbst. - Quaddel	Farbst.* Hyase- Quaddel	Farbst. - Quaddel	Farbst.* Hyase- Quaddel	Farbst. - Quaddel	Farbst.* Hyase- Quaddel
----------------------	-------------------------------	----------------------	-------------------------------	----------------------	-------------------------------

120 min nach

150 min nach

2 mg Serotonin/100 g Tier i.p.

1	120	160	150	200	150	200
2	120	160	155	200	150	200
3	125	170	165	205	160	205
4	130	170	150	200	150	190
5	130	170	155	190	150	190
6	130	170	160	195	160	200

TABELLE 4 a

	1	2	3	4	5	6
1	F _v	FH _v	FH ₂	FH ₁	F ₂	F ₁
2	FH ₂	F ₁	FH ₁	FH _v	F _v	F ₂
3	FH ₁	F ₂	FH _v	F ₁	FH ₂	F _v
4	FH _v	F _v	F ₁	F ₂	FH ₁	FH ₂
5	F ₁	FH ₂	F ₂	F _v	FH _v	FH ₁
6	F ₂	FH ₁	F _v	FH ₂	F ₁	FH _v

TABELLE 4 b

Farb.- Quaddel	Farbst.+ Hyase- Quaddel	Farb.- Quaddel	Farbst.* Hyase- Quaddel	Farb.- Quaddel	Farbst.* Hyase- Quaddel
180 min nach			210 min nach		
2 mg Serotonin/100 g Tier i.p.					
1	125	160	165	160	150
2	130	160	150	170	150
3	120	155	150	155	150
4	120	155	150	155	150
5	125	160	150	175	140
6	130	160	160	175	160

TABELLE 5a

	1	2	3	4	5	6
1	F _v	F ₂	FH _v	F ₁	FH ₁	FH ₂
2	F ₁	FH _v	F _v	FH ₁	FH ₂	F ₂
3	FH ₁	F _v	F ₁	FH ₂	F ₂	FH _v
4	FH ₂	F ₁	FH ₁	F ₂	FH _v	F _v
5	F ₂	FH ₁	FH ₂	FH _v	F _v	F ₁
6	FH _v	FH ₂	F ₂	F _v	F ₁	FH ₁

TABELLE 5b

Farbst.- Quaddel	Farbst.+ Hyase- Quaddel	Farbst.- Quaddel	Farbst.+ Hyase- Quaddel	Farbst.- Quaddel	Farbst.+ Hyase- Quaddel	
30 min nach			50 min nach			
50 mg Natriumsalicylat/100 g Tier						
1	125	170	125	155	120	150
2	120	160	125	150	125	140
3	125	165	120	145	120	140
4	120	160	125	150	120	135
5	125	160	130	150	125	140
6	125	170	130	155	125	140

TABELLE 6a

	1	2	3	4	5	6
1	F ₁	F _v	FH _v	FH ₁	F ₂	FH ₂
2	FH ₂	F ₁	FH ₁	F ₂	F _v	FH _v
3	FH _v	FH ₂	F ₂	F _v	F ₁	FH ₁
4	FH ₁	FH _v	F _v	F ₁	FH ₂	F ₂
5	F ₂	FH ₁	F ₁	FH ₂	FH _v	F _v
6	F _v	F ₂	FH ₂	Fh _v	Fh ₁	F ₁

TABELLE 6b

Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel	Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel	Farbst. - Quaddel	Farbst. + Hyase- Quaddel
----------------------	--------------------------------	----------------------	--------------------------------	----------------------	--------------------------------

1

30 min nach

50 min nach

50 mg Natriumsalicylat/100 g Tier s.c.,
5 min vorher 2 mg Serotonin/100 g Tier i.p.

1	120	170	135	160	135	150
2	120	165	145	165	130	150
3	120	160	130	160	135	150
4	125	165	140	160	145	155
5	125	170	135	160	140	150
6	125	170	145	160	130	155

TABELLE 7a

	1	2	3	4	5	6
1	F _v	FH _v	F ₁	FH ₁	FH ₂	F ₂
2	FH _v	F ₁	FH ₁	FH ₂	F ₂	F _v
3	F ₁	FH ₁	FH ₂	F ₂	F _v	FH _v
4	FH ₁	FH ₂	F ₂	F _v	FH _v	F ₁
5	FH ₂	F ₂	F _v	FH _v	F ₁	FH ₁
6	F ₂	F _v	FH _v	F ₁	FH ₁	FH ₂

TABELLE 7b

1. Statistisches Modell und Methodik

Primäre Aufgabe der statistischen Auswertung von Versuchsergebnissen ist die Bestimmung der experimentellen Variabilität. Hierzu ist es notwendig, die Gesamt-Variabilität der Versuchsergebnisse so in Komponenten zu zerlegen, dass jedem systematischen Faktor, welcher das Versuchsergebnis möglicherweise beeinflusst, eine Varianz-Komponente entspricht. Derjenige Anteil der Gesamt-Variabilität, der sich nicht als Folge solcher systematischer Faktoren erklären lässt, wird dann als Schätzung der experimentellen Variabilität herangezogen.

Bei der hier vorliegenden Versuchsanordnung waren folgende systematische Faktoren zu berücksichtigen:

Individuelles Reaktionsniveau der Versuchstiere;

Wirkung der 6 "Verfahren";

Einfluss der Lokalisation.

Zur Bestimmung der Variabilitäten, die zu diesen systematischen Faktoren gehören, bedienten wir uns mehrfacher Varianz-Analysen. Diesen Varianz-Analysen liegt ein lineares statistisches Modell zugrunde, bei dem angenommen wird, dass sich die Wirkung der einzelnen Faktoren in additiver Form unabhängig überlagert. Der Einfluss, den die einzelnen systematischen Faktoren auf die Gesamt-Variabilität haben, ergibt sich in den Varianz-Analysen in Form von "Varianz-Komponenten", die den einzelnen systematischen Faktoren entsprechen. Die Schätzung der experimentellen Variabilitäten liefern die Varianz-Analysen in Form der "Rest-Varianz".

Ein systematischer Faktor hat nur dann einen statistisch gesicherten Einfluss auf die Versuchsergebnisse, wenn die zugehörige Varianz-Komponente statistisch gesichert grösser ist als die experimentelle Variabilität (Rest-Varianz). Ob dies der Fall ist, wird in den Varianz-Analysen durch einen Vergleich dieser beiden Varianz-Komponenten mit Hilfe des F-Tests geprüft.

Entsprechend der Fragestellung, die den Versuchen zugrunde lag, interessierte uns hier primär nur der Einfluss, den die 6 Verfahren auf die Diffusionsgeschwindigkeit der Quaddeln ausüben. Hierbei war zunächst zwischen den beiden Quaddel-Typen zu unterscheiden; ausserdem war für jeden Quaddel-Typus einzeln zu prüfen, ob statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Kontrollen und den Versuchszeiten einerseits und zwischen den Versuchszeiten selbst andererseits bestehen. Diesen Fragestellungen entspricht in den Varianz-Analysen je 1 "orthogonale Komponente" der Varianz-Komponente, die zu dem systematischen Faktor "Verfahren" gehört. Ein statistisch gesicherter Einfluss der Prüfsubstanz auf die Diffusionsgeschwindigkeit eines Quaddel-Typus liegt nur dann vor, wenn mindestens 1 der beiden orthogonalen Komponenten, die zu diesem Quaddel-Typus gehören, statistisch

gesichert grösser ist als die Rest-Varianz. Die Prüfung dieser Frage wurde ebenfalls mit Hilfe des F-Tests durchgeführt.

Das lineare statistische Modell und somit die Varianz-Analyse lässt keinen Einfluss auf die absolute Wirksamkeit eines "Verfahrens" zu; es ist vielmehr nur möglich, den Unterschied in der Wirksamkeit je zweier "Verfahren" statistisch zu prüfen. Die Grösse dieses Unterschiedes wird dabei auf folgende Weise geschätzt: Es sei hier zu $\bar{x}(V)$ das arithmetische Mittel aller Messwerte, die für das Verfahren V beobachtet wurden. Die Differenz zwischen den Mittelwerten, die zu 2 verschiedenen Verfahren gehören, ist dann eine optimale Schätzung für den Unterschied in der "Wirkung" der Verfahren; gemessen wird hierbei die Differenz in der Diffusionsgeschwindigkeit, die zu diesen beiden Verfahren gehören. Bei der Fragestellung, die den Versuchen zugrunde lag, interessierte hier in erster Linie der Unterschied

$$d \bar{x}(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(K)$$

zwischen den Versuchszeiten t und der Kontrolle K. Im Prinzip wird in der Varianz-Analyse nichts anderes geprüft als die Frage, ob diese Mittelwertdifferenzen

$$d \bar{x}(t)$$

statistisch gesichert von 0 verschieden sind.

2. Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in den Tabellen 8 - 14 dargestellt. Im oberen Teil dieser Tabellen ist für jede Versuchsreihe bzw. Teil-Versuchsreihe das Ergebnis der zugehörigen Varianz-Analyse angegeben; im unteren Teil findet sich für jedes Verfahren die Mittelwerte $\bar{x}(V)$ und ausserdem die Mittelwertdifferenzen $d\bar{x}(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(K)$. Soweit sich aus diesen Varianz-Analysen ergab, dass eine Mittelwertsdifferenz $d\bar{x}(t)$ statistisch gesichert von 0 verschieden ist, wurde in der Spalte "Sicherung" angegeben, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit diese Aussage belastet ist. In der mit "Hemmung" überschriebenen Spalte ist schliesslich die in üblicher Weise errechnete prozentuale Hyaluronidasehemmung angegeben.

In den Schemata der Varianz-Analysen bedeutet:

- | | | |
|----|--------------------|--|
| n: | n: | die Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente; |
| | SAQ: | das Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente; |
| | MAQ: | das Mittlere-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente; |
| | F _{emp} : | den Varianz-Quotienten zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der experimentellen Variabilität (Rest-Varianz); |
| | p: | die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten F _{emp} in der zugehörigen F-Prüfverteilung. |

Ein statistisch gesicherter Einfluss eines systematischen Faktors bzw. ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den verschiedenen Verfahren liegt nur dann vor, wenn der zugehörige Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die nicht grösser ist als 5 %. Von einer ausreichenden statistischen Sicherung kann allerdings erst gesprochen werden, wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten sogar kleiner als 1 % ist. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit für die Aussage, eine Mittelwertsdifferenz $d \bar{x}(t)$ sei statistisch gesichert von 0 verschieden, wurde daher nur angegeben, wenn diese nicht grösser war als 5 %.

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p
Zwischen Tieren	5	595	119,00	3,37	5,0 %
Zwischen Verfahren	5	17.545	3509,00	99,41	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	262	52,40	1,48	-
Zw. Quaddel-Typen	1	13.034	13034,00	100,00	0,1 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	3.701	3701,00	100,00	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (F)	1	752	752,00	21,30	0,1 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	25	25,00	-	-
Zw. Vers.Zt. (FH)	1	33	33,00	-	-
Rest-Varianz	20	706	35,30		
Gesamt-Varianz	35	19.108	545,94		

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Sicherung
F_v	117	37,50		
FH_v	174	24,17		
F_5	140	20,00	+ 23	0,1 %
FH_5	175	140,00	+ 1	-
F_{20}	156	54,17	+ 39	0,1 %
FH_{20}	178	36,67	+ 4	-

TABELLE 8

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	447	89,00	7,74	0,1 %
Zwischen Verfahren	5	15.789	3.157,80	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	47	9,40	-	-
Zw. Quaddel-Typen	1	14.003	14.003,00	100,00	0,1 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	1.600	1.600,00	100,00	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (F)	1	8	8,00	-	-
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	178	178,00	15,41	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (FH)	1	0	0,00	-	-
Rest-Varianz	20	231	11,55		
Gesamt-Varianz	35	16.514	471,83		

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Sicherung
F_v	120	10,00		
FH_v	168	26,67		
$F_{10'}$	139	20,83	+ 19	0,1 %
$FH_{10'}$	175	60,00	+ 7	0,1 %
$F_{30'}$	141	70,83	+ 21	0,1 %
$FH_{30'}$	175	30,00	+ 7	0,1 %

TABELLE 9

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	514	102,80	32,63	0,1 %
Zwischen Verfahren	5	21.781	4.356,20	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	114	22,80	-	-
Zw. Quaddel-Typen	1	19.136	19.136,00	100,00	0,1 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	1.003	1.003,00	31,84	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (F)	1	208	208,00	6,60	5,0 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	1.225	1.225,00	38,89	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (FH)	1	208	208,00	6,60	5,0 %
Rest-Varianz	20	630	31,50		
Gesamt-Varianz	35	23.039	658,26		

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Sicherung
F_v	126	24,17		
FH_v	171	84,17		
F_{50^*}	137	47,50	+ 11	1,0 %
FH_{50^*}	184	34,17	+ 13	1,0 %
F_{80^*}	146	24,17	+ 20	0,1 %
FH_{80^*}	192	37,50	+ 21	0,1 %

TABELLE 10

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	340	68,00	3,55	5,0 %
Zwischen Verfahren	5	23.490	4.698,00	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	156	31,20	1,63	-
Zw. Quaddel-Typen	1	16.256	16.256,00	100,00	0,1 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	3.306	3.306,00	100,00	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (F)	1	19	19,00	-	-
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	3.906	3.906,00	100,00	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (FH)	1	2	2,00	-	-
Rest-Varianz	20	383	19,15		
Gesamt-Varianz	35	24.369	696,26		

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Sicherung
F _v	126	24,17		
FH _v	167	26,67		
F _{120'}	156	34,17	+ 30	0,1 %
FH _{120'}	198	26,67	+ 31	0,1 %
F _{150'}	153	26,67	+ 27	0,1 %
FH _{150'}	197	37,50	+ 30	0,1 %

TABELLE 11

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	303	60,60	2,32	-
Zwischen Verfahren	5	6.237	1.247,40	47,79	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	262	52,40	2,01	-
Zw. Quaddel-Typen	1	3.117	3.117,00	100,00	0,1 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	2.934	2.934,00	100,00	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (F)	1	52	52,00	1,99	-
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	100	100,00	3,83	-
Zw. Vers.Zt. (FH)	1	33	33,00	1,26	-
Rest-Varianz	20	522	26,10		
Gesamt-Varianz	35	7.324	209,26		

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Sicherung
F _v	125	20,00		
FH _v	158	33,33		
F _{180'}	154	44,17	+ 29	0,1 %
FH _{180'}	165	90,00	+ 7	-
F _{210'}	150	40,00	+ 25	0,1 %
FH _{210'}	162	16,67	+ 4	-

TABELLE 12

Varianz-Komponente	n	SAQ	NAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	190	38,00	3,98	5,0 %
Zwischen Verfahren	5	8.765	1.753,00	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	73	14,60	1,53	-
Zw. Quaddel-Typen	1	7.084	7.084,00	100,00	0,1 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	4	4,00	-	-
Zw. Vers.Zt. (F)	1	33	33,00	3,46	-
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	1.344	1.344,00	100,00	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (FH)	1	300	300,00	31,41	0,1 %
Rest-Varianz	20	191	9,55		
Gesamt-Varianz	35	9.219	263,40		

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Sicherung
F_v	123	6,67		
FH_v	164	24,16		
$F_{30'}$	126	14,17	+ 3	-
$FH_{30'}$	151	14,17	- 13	0,1 %
$F_{50'}$	122	7,50	- 1	-
$FH_{50'}$	141	24,17	- 23	0,1 %

TABELLE 13

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	128	25,60	2,97	5,0 %
Zwischen Verfahren	5	8.362	1.672,40	100,00	0,1 %
Zwischen Lokalisationen	5	228	45,60	5,29	1,0 %
Zw. Quaddel-Typen	1	6,806	6,806,00	100,00	0,1 %
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (F)	1	851	851,00	98,72	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (F)	1	19	19,00	2,20	-
Zw. Kontr.u.Vers.Zt. (FH)	1	434	434,00	50,35	0,1 %
Zw. Vers.Zt. (FH)	1	252	252,00	29,23	0,1 %
Rest-Varianz	20	173	8,62		
Gesamt-Varianz	35	8.891	254,03		

	$\bar{x}(V)$	$s^2(V)$	$\bar{x}(t) - \bar{x}(K)$	Sicherung
F _V	122	7,50		
FH _V	167	16,67		
F _{30'}	138	36,67	+ 16	0,1 %
FH _{30'}	161	4,16	- 6	1,0 %
F _{50'}	136	34,17	+ 14	0,1 %
FH _{50'}	152	6,67	- 15	0,1 %

TABELLE 14

3. Diskussion der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Versuchsreihe 1: Zunächst sei das Ergebnis der statistischen Auswertung des beobachteten Verhaltens der reinen Farbstoff-Quaddel diskutiert. In sämtlichen Teil-Versuchsreihen liegen statistisch hochgesicherte Veränderungen der Diffusionsgeschwindigkeiten der reinen Farbstoff-Quaddel zu den Versuchszeiten gegenüber den Kontrollen vor. Es handelt sich hierbei durchwegs um Erhöhungen der Diffusionsgeschwindigkeiten, was sich aus dem positiven Vorzeichen der Mittelwertdifferenz $d\bar{x}(t)$ ergibt. Bei den angegebenen recht hohen statistischen Sicherungen für diese Mittelwertsdifferenzen ist zu berücksichtigen, dass in den hier vorliegenden Versuchen der experimentelle Fehler durchwegs sehr klein ist; diese Bemerkung gilt auch analog für die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel.

Betrachtet man den zeitlichen Ablauf des Verhaltens der reinen Farbstoff-Quaddel, so liegt zunächst bis zum Zeitpunkt 20' ein Anstieg der Ausbreitungsgeschwindigkeit vor, die zum Zeitpunkt 20' ihr beobachtetes Maximum erreicht. Dabei ist der Anstieg zwischen 5' und 20', der in der Teilversuchsreihe 1 beobachtet wurde, statistisch hoch gesichert. Nach 20' tritt ein stetiger Abfall in der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieses Quaddel-Typus ein, der sein beobachtetes Minimum zum Zeitpunkt 50' erreicht. Zwischen den in der Teilversuchsreihe 2 beobachteten Zeitpunkten 10' und 30', von denen der erste links, der zweite rechts vom Zeitpunkt maximaler Ausbreitungsgeschwindigkeit liegt, konnte kein statistisch gesicherter Unterschied in der Ausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddel beobachtet werden. Da diese beiden Zeitpunkte symmetrisch zum Zeitpunkt maximaler Ausbreitung liegen, darf angenommen werden, dass Anstieg und Abfall annähernd symmetrisch zueinander verlaufen.

Nach dem Zeitpunkt 50' tritt wiederum ein stetiger Anstieg der Ausbreitungsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel ein, dessen beobachtetes Maximum zum Zeitpunkt 120' liegt. Der Anstieg zwischen den in der Teilversuchsreihe 3 beobachteten Zeitpunkte 50' und 80' ist dabei statistisch schwach gesichert. Nach dem Zeitpunkt 120' bewegt sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieses Quaddel-Typus offenbar auf einem Plateau; in keiner der Teilversuchsreihen 4 und 5 konnten statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den jeweiligen zwei Versuchszeiten festgestellt werden. Auch zwischen diesen beiden Versuchsreihen liegen sicher keine statistisch fassbaren Unterschiede vor.

Hinsichtlich des Verhaltens der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel in dieser Versuchsreihe ist zunächst zu bemerken, dass auch diese zu allen Versuchszeiten eine erhöhte Ausbreitungsgeschwindigkeit gegenüber den zugehörigen Kontrollen aufweist. Gemessen an der Grösse der Mittelwertsdifferenz $d\bar{x}(t)$ erreicht diese nur zu den beiden Zeitpunkten 120' und 150' den Wert, der für die reine Farbstoff-Quaddel beobachtet wurde. Statistisch gesichert sind diese Erhöhungen in der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel nur zu den Zeitpunk-

ten, die in den Teilversuchsreihen 2 bis 4 beobachtet wurden, d.h. zu den Zeitpunkten 5' und 30' bis 150'.

Bezüglich des Verlaufes der Erhöhung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel ist Folgendes zu bemerken: Zunächst bewegt sich diese bis zum Zeitpunkt 30' auf einem Plateau von annähernd $+7 \text{ mm}^2$. (Hier ist zu bemerken, dass zwar die Werte in der Teilversuchsreihe 1 etwas niedriger liegen und auch statistisch nicht zu sichern sind; es kann aber zumindest für Wert 20' angenommen werden, dass hier eine zufällige Abweichung vorliegt, wobei noch berücksichtigt werden muss, dass die experimentelle Variabilität in dieser Teilversuchsreihe relativ gross ist.) Zwischen den Zeitpunkten 30' und 120' liegt ein stetiger Anstieg in der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieses Quaddel-Typus vor; der Anstieg zwischen den beiden in der Teilversuchsreihe 3 beobachteten Zeitpunkte 50' und 80' ist statistisch schwach gesichert. Zwischen den Zeitpunkten 120' und 150', die in der Teilversuchsreihe 4 beobachtet wurden, liegen keine statistisch gesicherten Unterschiede vor. Es ist denkbar, dass in dem Zeitintervall von 120' bis 150' tatsächlich noch ein Anstieg der Ausbreitungsgeschwindigkeit mit anschliessendem Abfall stattfindet und die beiden Zeitpunkte 120' und 150' symmetrisch auf dem ansteigenden bzw. absteigenden Teil der Kurve liegen. Nach dem Zeitpunkt 150' jedenfalls nimmt die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel stark ab, die zu den Zeitpunkten 180' und 210' in der Teilversuchsreihe 5 beobachteten Werte sind statistisch nicht mehr zu sichern.

Bemerkenswert am Verlauf der Veränderungen der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel erscheint, dass der Anstieg in dem zeitlichen Bereich beginnt, in dem die Ausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddel im Anschluss an ein Maximum sich wieder verringert.

Versuchsreihe 2: In dieser Versuchsreihe liegt zu beiden Versuchszeiten eine statistisch hochgesicherte Hemmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel gegenüber der Kontrolle vor; dabei liegt eine gesicherte Zunahme der Hemmung zwischen den beiden Zeitpunkten 30' und 50' vor.

Die reine Farbstoff-Quaddel erfährt in dieser Versuchsreihe keine statistisch fassbaren Veränderungen ihrer Ausbreitungsgeschwindigkeit.

Versuchsreihe 3: Die reine Farbstoff-Quaddel weist in dieser Versuchsreihe zu den beiden Versuchszeiten gegenüber der Kontrolle eine statistisch hoch gesicherte Erhöhung ihrer Ausbreitungsgeschwindigkeit auf. Gemessen an den Mittelwertsdifferenzen $d \bar{x}(t)$ ist diese Erhöhung jedoch etwas niedriger als sie bei alleiniger Applikation von Serotonin zu den entsprechenden Versuchszeiten beobachtet wurde. Statistisch fassbar ist dieser Effekt jedoch nicht.

Die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel zeigt in dieser Versuchsreihe statistisch

gesicherte bzw. hoch gesicherte Hemmungen ihrer Diffusionsgeschwindigkeit zu den Versuchszeiten gegenüber der Kontrolle. Gemessen an den Mittelwertsdifferenzen $\bar{d}(t)$ ist diese Hemmung jedoch deutlich geringer als bei alleiniger Applikation von Natriumsalicylat. Der zwischen den Zeitpunkten 30' und 50' in dieser Versuchsreihe beobachtete Anstieg der Hemmung der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel ist statistisch hoch gesichert. In dieser Hinsicht entspricht das in dieser Versuchsreihe beobachtete Verhalten dieses Quaddel-Typus demjenigen, das bei alleiniger Applikation von Natriumsalicylat ebenfalls beobachtet werden konnte.

Gegenüber dem Verhalten der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel zu entsprechenden Zeitpunkten bei alleiniger Applikation von Serotonin weicht das Verhalten in dieser Versuchsreihe grundsätzlich ab. Dieser Unterschied lässt sich statistisch sichern.

DISKUSSION

Die Ergebnisse der Versuchsreihe 1 zeigen eine statistisch hoch gesicherte Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel gegenüber den Kontrollen nach i.p. Applikation von Serotonin. Ein anfängliches Maximum liegt zum Zeitpunkt 20' vor. Nach einem folgenden Abstieg der Diffusionsgeschwindigkeit bis zum Zeitpunkt 50' erfolgt wieder ein stetiger Anstieg, dessen beobachtetes Maximum zum Zeitpunkt 120' liegt. Danach bewegt sich dieser Quaddel-Typus auf einem Plateau bis zum Ende der Untersuchung 210 min p.i. (Abb. 3).

Auch das Verhalten der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel zeigt eine Erhöhung der Ausbreitungsgeschwindigkeit, jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt als bei der reinen Farbstoff-Quaddel (Abb. 4). Das hier erreichte Maximum liegt bei den Zeitpunkten 120' und 150', wobei auf einen weiteren möglichen Anstieg der Ausbreitungsgeschwindigkeit zwischen diesen Zeitpunkten schon früher hingewiesen wurde. Nach dem Zeitpunkt 150' fällt die Diffusionsgeschwindigkeit rapide ab. Das Serotonin hat also einen deutlich steigernden Einfluss sowohl auf den Spreading-Effekt der reinen Farbstoff-Quaddel, wie auch auf den der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel, wenn auch die zusätzliche Steigerung dieses Quaddeltypus durch Serotonin relativ spät beginnt und wieder früher beendet ist. Zu letzterem steht zur Diskussion, dass ja schon durch die Applikation der Hyaluronidase eine Steigerung des Spreading-Effektes erreicht wurde.

Serotonin bewirkt also nicht wie die Katecholamin Adrenalin und Noradrenalin oder das in den Mastzellen vorkommende Heparin und Histamin bei parenteraler Applikation eine Hemmung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel, sondern eine Förderung. Da Serotonin auch eine Förderung der reinen Farbstoff-Quaddel bedingt, liegt die Vermutung nahe, dass es

in seiner Wirkung nicht auf die Hyaluronidase gerichtet ist. Vielmehr darf angenommen werden, dass Serotonin als Eigenwirkung der Substanz die Permeabilität erhöht, ohne speziellen Einfluss auf den Effekt der Hyaluronidase zu nehmen.

Nachdem DOMENJOZ (40) in Versuchen mit Ratten festgestellt hatte, dass Serotonin, lokal appliziert, einen fördernden Einfluss auf das Oedem der Ratte hat, konnte hier festgestellt werden, dass die allgemeine Wirkung des Serotonins, gegeben durch die intraperitoneale Injektion, ebenfalls eine fördernde im Sinne des Spreading ist. Es besteht also kein Wirkungsunterschied bei verschiedener Applikation wie etwa beim Histamin.

Ferner konnte in der Versuchsreihe 2 gezeigt werden, dass Na-Salicylat einen hemmenden Einfluss auf die Hyaluronidaseaktivität hat, dagegen die reine Farb-Quaddel unbeeinflusst lässt (Abb. 5). Dabei ist der zwischen den Zeitpunkten 30' und 50' beobachtete Anstieg der Hemmung der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel hoch gesichert.

Die Versuchsreihe 3 dagegen zeigt, dass Serotonin einerseits die Wirkung des Na-Salicylats auf die Hyaluronidase-Quaddel zum Teil aufhebt, andererseits aber auch auf die **reine** Farbstoff-Quaddel im Sinne einer erhöhten Flächenausbreitung beeinflusst (Abb. 6). Dieses gegensätzliche Verhalten der Versuchsreihe 3 zur Versuchsreihe 2 lässt die Vermutung zu, dass sich hier zwei Effekte, die unabhängig und gegeneinander gerichtet sind, überlagern, nämlich der Effekt des Serotonins als eine den Spreadingeffekt fördernde Substanz und der Effekt des Natrium-Salicylats als hemmende Substanz.

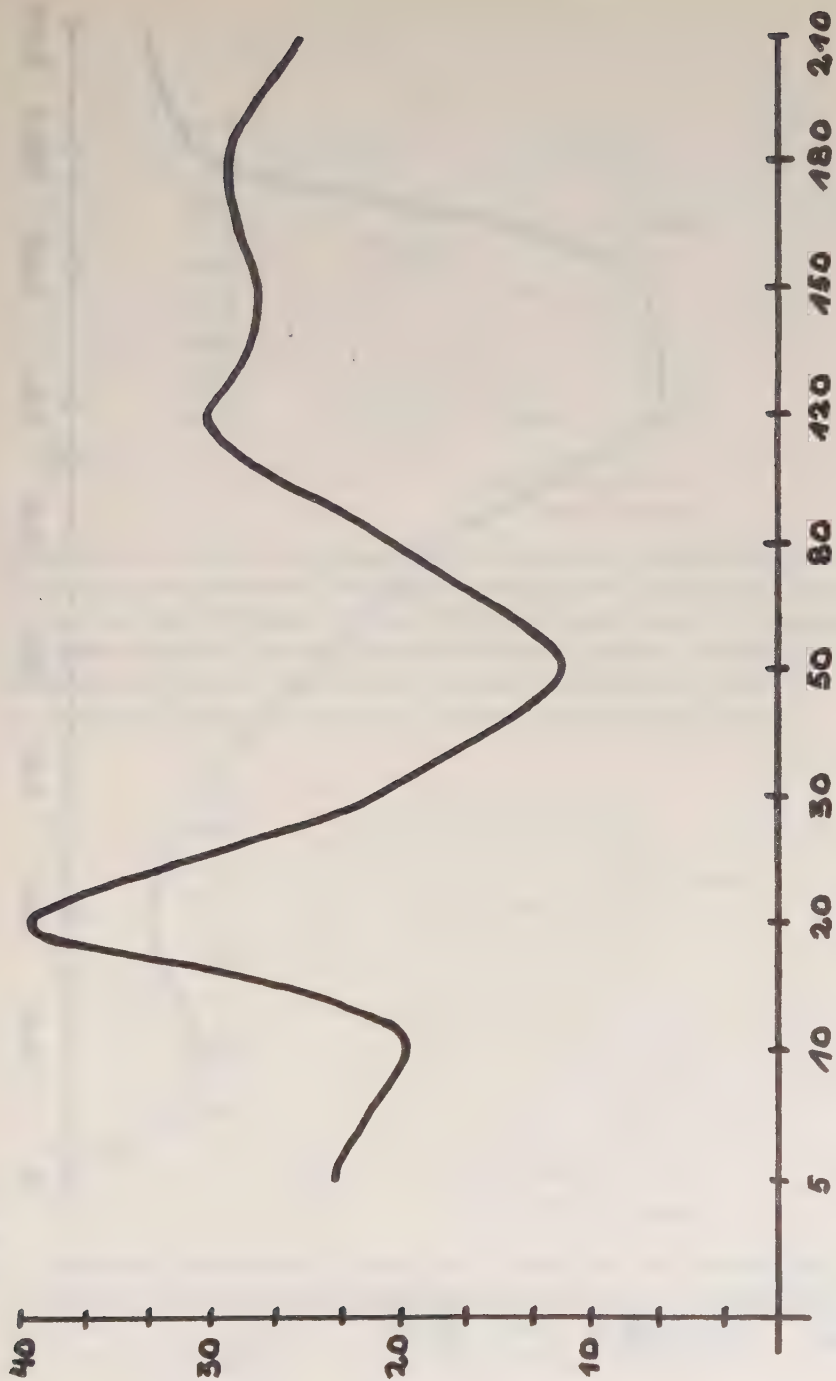


Abb. 3

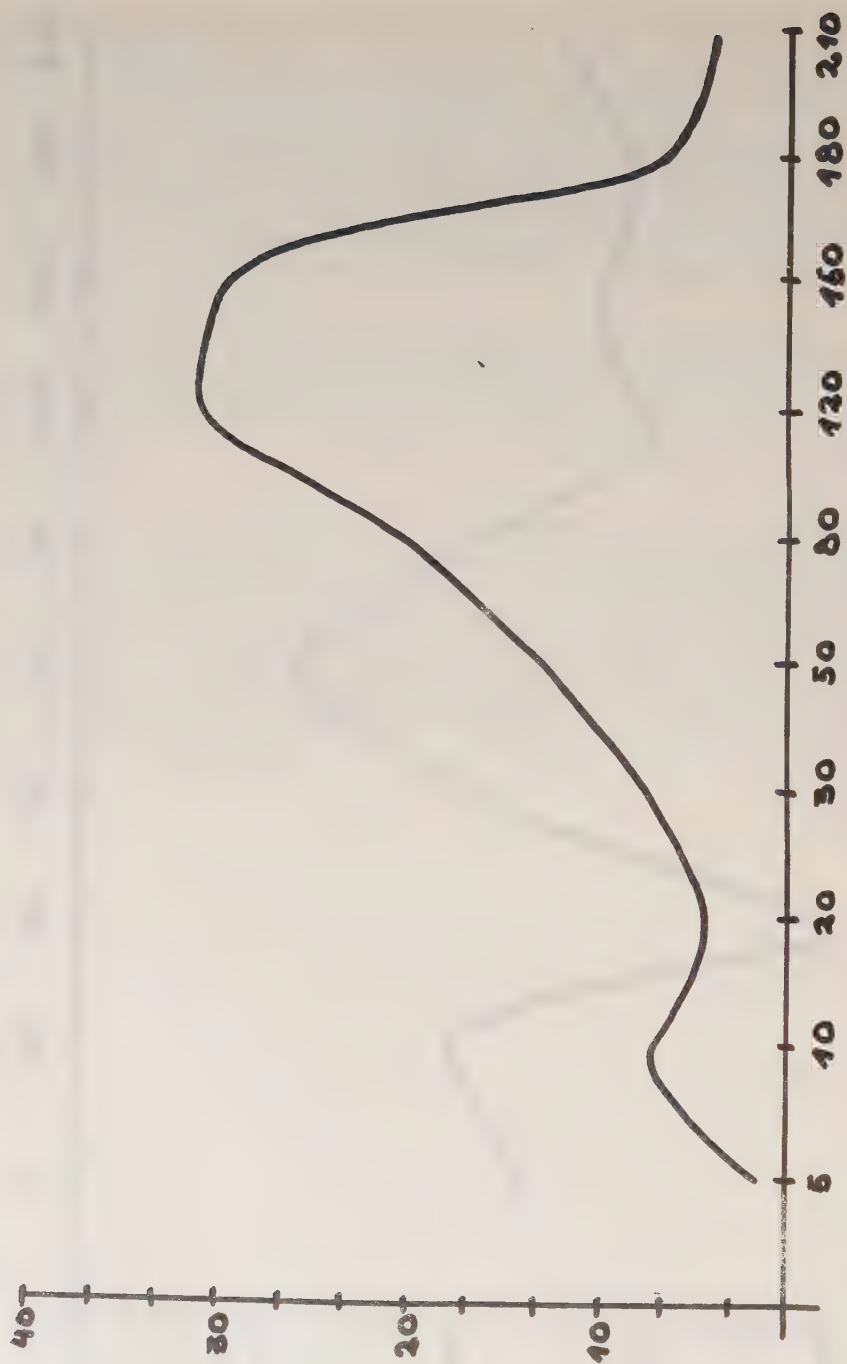
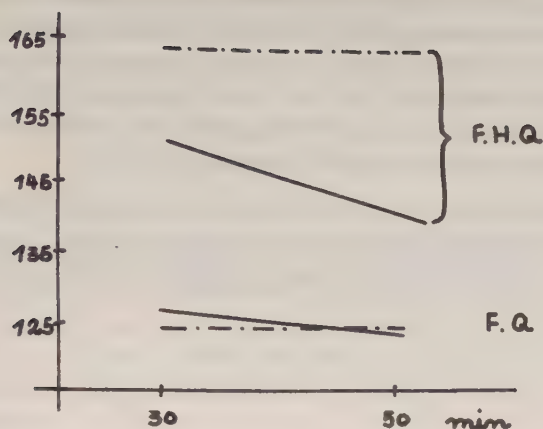


Abb. 4

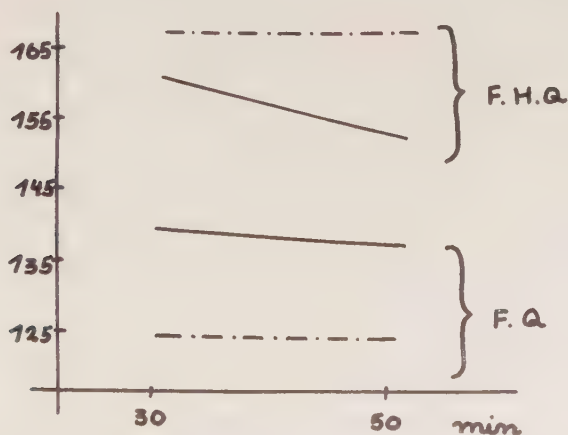
Abb. 5



Es wurden die absoluten und planimetrisch bestimmten Flächenwerte der Farbstoff-Quaddel und der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel der Versuchsreihe 2 in ein Koordinatensystem übertragen. Die unterbrochenen Linien geben die Flächenwerte für die Kontrollquaddeln wieder, die durchgezogenen Linien die Flächenwerte der Quaddeln 30' bzw. 50' nach 50 mg Natriumsalicylat/100 g Tier.

F.Q. = Farbstoff-Quaddel, F.H.Q. = Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel.

Abb. 6



Die absoluten Flächenwerte der einzelnen Quaddeltypen der Versuchsreihe 3 (30' bzw. 50' nach 50 mg Na-Salicylat/100 g Tier s.c., 5 min vorher 2 mg Sero-tonin/100 g tier i.p.) wurden in ein Koordinatensystem übertragen.

F.Q. = Farbstoff-Quaddel, F.H.Q. = Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel.

ZUSAMMENFASSUNG

In Tierversuchen an weissen Ratten konnte gezeigt werden, dass Serotonin bei i.p. Applikation den Spreading-Effekt der reinen Farbstoff-Quaddel und der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel fördert. Es wird angenommen, dass Serotonin keinen Einfluss auf die Hyaluronidase hat und dass seine Wirkung auf einer allgemeinen Erhöhung der Permeabilität beruht. Ein Wirkungsunterschied zwischen allgemeiner und lokaler Injektion konnte damit nicht festgestellt werden.

Die hemmende Wirkung des Natrium-Salicylats auf das Farbstoff + Hyaluronidase-Spreading wird durch vorherige Serotonin-Gabe verringert, da sich hier zwei entgegengesetzte, in ihrer Wirkung jedoch voneinander unabhängige Effekte überlagern.

Herrn Prof. Dr. W. SEITZ danke ich für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. H. MATHIES für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas. Herrn Dipl.-Math. K. LIEBRICH bin ich für die Durchführung der statistischen Berechnungen dankbar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. MATHIES, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959).
2. MATHIES, H.: Pharmazie 14, 429 (1959).
3. MATHIES, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959).
4. MATHIES, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959).
5. MATHIES, H.: Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958).
6. MATHIES, H.; BIECHELE, I und HARTMANN, M.:
Ärztl. Forsch. 14, 160 (1960)
7. MATHIES, H. und JANKOWSKI, A.:
Klin. Wschr. 35, 892 (1957).
8. MATHIES, H. und v. WERTHER, G.:
Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958),
9. MATHIES, H. und v. WERTHER G.:
Arzneimittelforsch. 9, 576 (1959).
10. DOMENJOZ, R.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 225, 14 (1955).
11. PELLOJA, M.: Lancet I, 233 (1952).
12. MATHIES, H.: Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 64, (1958).
13. MATHIES, H.: Arch. int. pharmacodyn. CXXIII, 334 (1960).
15. MATHIES, H., GLÜCK, A., POULANTZAS, J. und SCHMIDT, D.:
Med. exp. 1, 64 (1959).
16. MATHIES, H.: Arbeit im Manuskript.
17. GIBIAN, H.: Mucopolysaccharide und Mucopolysaccharidasen IV. Band
(1959).
18. SOEHRING, K. und FRAHM, M.:
Klinik der Gegenwart 8, (1959).
19. MATHIES, H. und SCHLIERF, G.:
in Vorbereitung
20. MEDER, H.: Diss. München 1961.
21. ZIWARI, P.: Diss. München in Vorbereitung.
22. WERRES, M.: Diss. München 1960.
23. JORPES, E., HOLMGREN, H. und WILANDER, O.:
Zschr. mikr. anat. Forsch. 42, 279 (1937).

24. KONTIS, N.: Diss. München 1960.
25. GLICK und KAUFMANN:
Proc. Soc. exp. Biol. a Med. 74, 279 (1950).
zit.: Pantlitschko, M. und Kaiser, E.: Biochem. Zschr.
322, 137 (1951).
26. HAAS, H.: Histamin und Antihistamine. Editio Cantor, Aulendorf 1951.
27. HAAS, H.: Arzneimittelforsch. 9, 567 (1959).
28. MAYER und KULL: Zit. Huttner, Ch.P.: Experientia 5, 53 (1949).
29. BHATTACHARYA und LEWIS:
Brit. J. Pharmacol. 11, 202 (1956).
30. GUGGENHEIM, M.:
Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie
und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels.
4. Aufl. 1951, S. Karger, Basel - New York.
31. SCHAUER, A. und WERLE, E.:
Zschr. ges. exp. Med. 131, 100 (1959).
32. BURKL, W.: Wien. klin. Wschr. 64, 411 (1952).
33. UDENFRIEND et al.:
J. Amer. chem. Soc. 75, 501 (1953).
34. DIEHM, K.: Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Seite 410, 6. Auflage
1960.
35. ZBINDEN, G. und STUDER, A.:
Morphologische Untersuchungen über den Stoffwechsel des
5-Hydroxytryptamins (Serotonins) (Basel/Schweiz).
36. BENDITT, E.P., BADER, S. und LAM, K.B.:
Arch. Path 60, 104 (1955).
37. BENDITT, E.P., WONG, R.L., ARASE, M. und ROEPER, E.P.:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 90, 303 (1955).
38. HAAS, L. und FRANK E.:
Acta chem. scand. 7, 806 (1953).
39. SCHNEIDER, R.: Diss. München 1960.
40. DOMENJOZ, R.: Arzneimittelforsch. 8, 18 (1958).

LEBENS LAUF

Am 26.7.1936 wurde ich in Lippstadt/Westfalen geboren. Ich besuchte die St. Josephs-Volksschule und trat dann in die Ostendorf-Oberschule ein, wo ich im Frühjahr 1956 die Reifeprüfung bestand. Mein medizinisches Studium begann in Münster, wo ich zwei Semester studierte. Nach einem Semester in Freiburg ging ich wieder zurück nach Münster, um mein vorklinisches Studium mit dem ärztlichen Vorexamen abzuschliessen. Die ersten zwei klinischen Semester studierte ich in München, das Folgende in Münster. In München studierte ich dann die folgenden Semester und beschäftigte mich mit der Bearbeitung meines Promotionsthemas.

